UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1951 N° 62

LA DÉFAILLANCE SURRÉNALE DANS LES CIRRHOSES PIGMENTAIRES

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

présentée et soutenue publiquement en Juillet 1951

par

Robert BASILE

Élève à l'Ecole du Service de Santé Militaire

MEMBRES DU JURY

MM. MOREL	*Président.*	
GADRAT	*Assesseurs.*	
BAÏSSET		
DARNAUD		
BAZEX	*Suppléant.*	

CAHORS
IMPRIMERIE A. COUESLANT

1951

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1951 N° 62

LA DÉFAILLANCE SURRÉNALE DANS LES CIRRHOSES PIGMENTAIRES

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

présentée et soutenue publiquement en Juillet 1951

par

Robert BASILE

Élève à l'Ecole du Service de Santé Militaire

MEMBRES DU JURY

MM. MOREL	*Président.*	
GADRAT		*Assesseurs.*
BAÏSSET		
DARNAUD		
BAZEX	*Suppléant.*	

CAHORS

IMPRIMERIE A. COUESLANT

1951

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE de MÉDECINE et de PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

	MM.
DOYEN	LEFEBVRE.
ASSESSEUR	BRUSTIER.
Doyens honoraires	GORSE. CALVET.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. RISPAL. MM. MERIEL. MM. RIBAUT.
LAFFORGUE. VALLOIS. SERR.

PROFESSEURS

	MM.
Clinique de neurologie et psychiatrie	RISER.
Clinique médicale	TAPIE (J.). ROQUES.
Clinique obstétricale	GUILHEM.
Physiologie	SOULA.
Clinique chirurgicale du cancer	DUCUING.
Physique biologique et médicale	BUGNARD.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	NANTA.
Chimie et toxicologie	BRUSTIER.
Pathologie générale et médecine expérimentale	SENDRAIL.
Clinique chirurgicale et gynécologique	LEFEBVRE.
Anatomie	LAZORTHES.
Histoire naturelle	DELAS.
Clinique médicale infantile et puériculture	SOREL (R.).
Pharmacie	CAUJOLLE.
Pathologie interne et clinique des maladies de la tuberculose	MOREL.
Bactériologie, hygiène et médecine sociale	ANDRIEU.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	VIRENQUE.
Clinique des maladies des voies urinaires	FABRE (P.).
Matière médicale	VINCENT.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	MERIEL.
Anatomie pathologique	FABRE (J.).
Clinique oto-rhino-laryngologique et Chirurgie maxillo-faciale	CALVET.
Clinique ophtalmologique	CALMETTES.
Chimie biologique	VALDIGUIE (P.).
Médecine légale et médecine du travail	PLANQUES.
Histologie et embryologie	BROUSSY.
Médecine sociale	BOUNHOURE.
Thérapeutique	GADRAT.
Pathologie chirurgicale	GRIMOUD.
Stomatologie	CADENAT.
Professeur à titre personnel	BAISSET.

PROFESSEUR SANS CHAIRE

Anatomie	M. COULOUMA.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

MAITRES DE CONFERENCES — AGREGES

	MM.
Anatomie	POULHES.
Histologie	BIMES.
Sciences Naturelles	BOUISSET.
Bactériologie	Mme ENJALBERT.
Chimie biologique	POLONOVSKI.
Physique médicale	AUVERGNAT.
Pharmacie	COUTURIER.
Chimie générale pharmaceutique	BLANC.
Botanique	Mme DULUCQ-MATHOU.

AGREGES

	MM.
Médecine	DARNAUD.
	GERAUD.
	DARDENNE.
	LAPORTE (J.).
	BAUDOT.
Chirurgie	RIEUNAU.
	DIEULAFE.
	DAMBRIN (P.).
Ophtalmologie	DEODATI.
Physique médicale	MARQUES.
Obstétrique	PONTONNIER,
O.R.L.	CLAUX.
Urologie	LHEZ.

COURS COMPLEMENTAIRES

	MM.
Cours d'obstétrique aux élèves sages-femmes	GUILHEM.
Chimie pathologique	VALDIGUIE.
Chimie biologique	DOUSTE-BLAZY.
Chimie minérale	BLANC.
Physique pharmaceutique	AUVERGNAT.
Dermatologie et syphiligraphie	BAZEX.
Législation pharmaceutique	BOUISSET.
Clinique de la tuberculose	MOREL (L.).
Chirurgie pulmonaire	DAMBRIN (P.).
Parasitologie	BAUDOT.
Botanique et cryptogamie	Mme DULUCQ-MATHOU.
Chimie analytique	BLANC.
Hydrologie et géologie	ASTRE.
Anatomie médico-chirurgicale	THOMAS.
Pharmacodynamie — Etudiants en médecine	BAISSET.
Pharmacodynamie — Etudiants en pharmacie	CAUJOLLE.
Bactériologie et hygiène	LAPORTE.
Urologie	LHEZ.
Ophtalmologie	DEODATI.
Neuro-chirurgie	LAZORTHES.
Mycologie	MORQUER.
Psychiatrie	GAYRAL.
Physiologie	COLOMBIES.
Histologie	PLANEL.
Secrétaire de la Faculté	ARGILAS.

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats
(Délibération en date du 12 mai 1891)

A MON PÈRE, A MA MÈRE

A MA FIANCÉE

A MA SŒUR

A MES GRANDS-PARENTS

A MES ONCLES ET TANTES

A TOUS MES PARENTS

A MA FUTURE BELLE-FAMILLE

A MES AMIS

A MES CAMARADES DE L'ÉCOLE
DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR MOREL

Professeur de Pathologie interne
et de Clinique des Maladies de la Tuberculose
Chevalier de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de notre thèse.
Qu'il trouve ici l'expression de notre respectueuse reconnaissance.

A NOTRE JURY DE THÈSE

Monsieur le Professeur GADRAT

Professeur de Thérapeutique
Médecin des Hôpitaux

Avec notre respectueuse gratitude pour l'enseignement clair et pratique dont il nous a fait bénéficier à la Faculté.

Monsieur le Professeur BAÏSSET

Professeur à la Faculté de Médecine
Chargé du cours de Pharmacodynamie

Qui a bien voulu siéger dans notre jury de thèse.
Qu'il veuille bien accepter nos respectueux remerciements.

Monsieur le Professeur DARNAUD

Professeur agrégé à la Faculté de Médecine

Qui a été l'instigateur et le guide de ce travail.
Nous le remercions vivement de l'aide bienveillante qu'il nous a apportée dans l'élaboration de cette thèse.

Monsieur le Docteur BAZEX

Chargé de cours à la Faculté de Médecine
Chef de travaux pratiques d'Anatomie pathologique

Avec l'expression de notre respectueuse reconnaissance pour l'accueil si bienveillant qu'il nous a toujours réservé.

À MES MAITRES DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DES HOPITAUX CIVILS ET MILITAIRES DE TOULOUSE ET DE LYON

A Monsieur le Professeur TAPIE

Professeur de Clinique médicale
Médecin des Hôpitaux
Officier de la Légion d'Honneur

Qui m'a autorisé à publier une observation de son service.
Qu'il trouve ici l'expression de mes hommages respectueux et de mes remerciements.

A Monsieur le Docteur DENARD

Chef de Clinique médicale à la Faculté

Qui m'a apporté son aide précieuse tout au long de cette étude.
Respectueux remerciements.

A MES CHEFS

Introduction

Depuis les remarquables travaux de M. Labbé, R. Boulin, Azérad et Uhry d'une part, de Bezançon, de Gennes et leurs collaborateurs d'autre part, la cirrhose pigmentaire est considérée comme une affection polyendocrinienne. Syndrome hépato-pancréato-génital, syndrome endocrino-hépato-cardiaque sont aujourd'hui des notions classiques.

Les progrès réalisés ces dernières années dans l'exploration fonctionnelle tant statique que dynamique de la glande surrénale ont apporté un renouveau et un appoint précieux à l'étude de la vieille maladie de Hanot et Chauffard.

A l'occasion de quatre observations qu'ont bien voulu nous confier nos Maîtres, M. le Professeur Tapie et M. le Professeur Agrégé Darnaud, nous nous efforcerons de mettre en évidence la défaillance constante du cortex surrénal, fait peu mentionné jusqu'à présent, dans cette maladie qui demeure encore par bien des points mystérieuse.

Après un bref historique retraçant les principales étapes de l'évolution de nos connaissances dans une première partie, nous ferons un court rappel clinique du syndrome classique, suivi d'une étude des nouvelles méthodes d'exploration surrénalienne et des résultats obtenus.

L'étude des quatre observations inédites (trois provenant du Service de M. le Professeur ROQUES, une du Service de M. le Professeur TAPIE) fera l'objet de notre deuxième chapitre.

Enfin, la dernière partie sera consacrée à une tentative d'interprétation des faits :

— le facteur endocrinien est-il à l'origine de la cirrhose pigmentaire ou simplement la conséquence au même titre que celle-ci d'une même cause ?

— quelles incidences thérapeutiques pouvons-nous dégager de nos constatations ?

Historique

Nous nous attacherons à montrer les principales phases de l'évolution des connaissances plutôt qu'à énumérer dans l'ordre chronologique une succession fastidieuse de dates et d'auteurs.

Nous décomposerons l'histoire des cirrhoses pigmentaires en trois périodes.

I. — Phase descriptive

Elle aboutit à la constitution du *syndrome anatomo-clinique*. Elle débute en 1863, où Trousseau (65) donne la première observation de la maladie. Un autre cas est rapporté par Troisier (63) en 1871. Mais il semble bien qu'ils n'aient pas attaché une grande importance aux faits qu'ils décrivaient : ils y voient surtout une particularité survenant chez certains diabétiques.

C'est incontestablement Hanot et Chauffard qui, en 1862, s'appuyant sur deux observations, isolent les premiers le diabète bronzé, dont ils donnent une magistrale description.

Dans les années qui suivent, les travaux de P. Marie (52), Letulle (48), Gilbert (34), Duvernay soulignent les formes dégradées et incomplètes des cirrhoses pigmentaires.

Une deuxième série de publications met en évidence les troubles endocriniens. Claude et Sourdel (17) sont les premiers à signaler en 1912, chez leurs malades atteints d'hémochromatose, des « phénomènes traduisant une altération fonctionnelle des glandes à sécrétion interne ».

Des constatations analogues sont faites tant en France qu'à l'étranger par de nombreux auteurs, parmi lesquels Fiessinger (24), Sézary (60), Althausen et Kerr (3), Wood et Fitz-Hugh (68), et surtout M. Labbé et R. Boulin (40) qui isolent en 1931 le syndrome hépato-pancréato-génital.

Quelques années plus tard, ces derniers auteurs signalent « l'association au diabète bronzé d'insuffisance surrénale, fait rare, mais déjà signalé » (44). En effet, cette possibilité avait déjà été anatomiquement démontrée dès 1921 par Achard et Leblanc (2).

De 1932 à 1936, Bezançon, de Gennes (5) et leurs collaborateurs ajoutent l'insuffisance cardiaque aux troubles déjà mentionnés. L'étude approfondie du syndrome endocrino-hépato-cardiaque fait l'objet en 1935 de la remarquable thèse de Royer de Véricourt (58).

La description anatomo-clinique de la cirrhose pigmentaire est ainsi complète. Les recherches vont s'orienter vers sa cause et son mécanisme.

II. — Phase des théories pathogéniques

— Bezançon et de Gennes (5), devant la précession des signes endocriniens, insuffisance génitale en particulier, chez plusieurs de leurs malades, admettent la possibilité de l'*origine endocrinienne de certaines cirrhoses*. Ils ne précisent pas toutefois la glande frappée en premier lieu.

Cette conception paraît étayée par l'expérience de Taylor, Steven et Reid (61) (1931) ; chez le chat pancréatectomisé, il apparaît une sidérose importante du foie, accompagnée d'atrophie testiculaire avec azoospermie.

— A l'opposé, Labbé, Boulin et Uhry (42) rattachent *tous les signes à une même cause, la sidérosclérose* des divers viscères, d'origine encore inconnue.

— En 1937, Carnot et Caroli (13) rapportent une observation de cirrhose pigmentaire coexistant avec une acromégalie : l'hypophyse joue-t-elle un rôle dans la genèse du diabète bronzé ?

— Germain et Gautron (31), en 1939, à propos d'un

nouveau cas, concluent à l'origine endocrinienne, non précisée, du syndrome.

Ces théories sont du domaine de l'hypothèse, car les procédés d'investigation sont encore bien réduits.

III. — Phase : l'étude précise des faits par de nouveaux moyens

En 1941, Chiray, Fiessinger et Roux (16) proposent la *ponction-biopsie du foie ;* la technique est simple, les dangers pratiquement inexistants, et la présence de pigments ferrugineux dans le fragment de tissu hépatique prélevé au trocart lève tous les doutes en cas de diagnostic difficile.

L'étude plus approfondie du *taux de glycémie,* la réaction de Bénédict dans les urines, effectuée plusieurs fois par jour, permettent un contrôle constant du diabète.

La *radiologie* du cœur et surtout l'*électrocardiographie* décèlent l'insuffisance cardiaque, même à un stade pré-clinique.

L'insuffisance surrénale était seulement soupçonnée par l'étude clinique. La pratique courante du *dosage des 17-cétostéroïdes neutres urinaires,* les *tests biologiques d'hypoépinéphrie,* mis au point en 1948 par Thorn, Forsham, Prunty et Hills (62), l'affirment indiscutablement.

Ces données nouvelles sont utilisées par de nombreux auteurs. Citons seulement les travaux de A. Risolo (56) en Italie, de W. F. Rogers Jr. (57) en Amérique, de R. D. Lawrence (46) en Angleterre, de Bohlke (6) en Allemagne, de Chiray et Debray (15), et tout récemment de P. Broustet (12) en France.

En mars 1950, Justin-Besançon, Klotz, Barbier et Villiaumey (35) mettent nettement en évidence l'effondrement des 17-cétostéroïdes dans trois cas de cirrhose pigmentaire. Ils y voient surtout une manifestation de l'insuffisance testiculaire.

Nous allons essayer de montrer que la glande surrénale joue dans de tels faits un rôle au moins aussi important.

Notions générales cliniques et biologiques

On désigne sous le nom de « cirrhose pigmentaire » *une affection caractérisée par : cirrhose du foie, mélanodermie, diabète sucré, insuffisance pluriglandulaire.*

I. — Le syndrome classique

Cette maladie, relativement rare (un pour 60 diabètes ordinaires, selon R. BOULIN), frappe surtout le sexe masculin dans l'âge moyen de la vie. Elle est rare chez la femme (FIESSINGER : 6 cas sur 60) et exceptionnelle chez l'enfant. Elle n'est pas héréditaire, presque jamais familiale.

Malgré les nombreuses hypothèses émises, *l'étiologie* en demeure mystérieuse : alcoolisme, syphilis, tuberculose, paludisme, lambliase intestinale, intoxication par le cuivre n'existent chez ces malades qu'à titre de coïncidence.

Les modes de début sont très divers, car le syndrome n'apparaît jamais d'emblée au grand complet. Il est même parfois très difficile de retrouver quel est de tous les symptômes celui qui ouvre la marche, tant en général le début est lent et insidieux. Le plus souvent, le malade consultera pour une baisse progressive de l'état général, ou pour des troubles digestifs peu caractéristiques, ou encore pour une impuissance sexuelle. D'autres fois, il sera frappé par la pigmentation progressive de sa peau ou par l'augmentation de volume de son foie. Enfin, des troubles cardio-vas-

culaires pourront dans certains cas donner l'éveil. En règle générale, le diabète apparaît en dernier lieu.

Peu à peu, les autres signes se manifestent et le syndrome au complet est alors constitué. C'est l'étude de l'hémochromatose arrivée au stade d'état que nous allons aborder maintenant, en analysant ses diverses manifestations.

1° **La cirrhose.** — L'attention est rarement attirée vers le foie par des douleurs nettes. Tout au plus, trouve-t-on quelques troubles digestifs, constipation en particulier.

L'hépatomégalie — la cirrhose est le plus souvent hypertrophique — est fréquemment une découverte de l'examen systématique.

Le foie est gros, lisse, régulier, très dur, généralement indolore.

La symptomatologie est rarement plus riche : l'ascite fait presque toujours défaut ; la circulation collatérale manque souvent ; la splénomégalie, quand elle existe, est toujours discrète.

Le syndrome hémorragique est peu fréquent : tout au plus note-t-on parfois quelques gingivorragies ou épistaxis.

Il n'y a pas de trouble de la crase sanguine.

Par contre, les urines renferment presque toujours un excès d'urobiline, souvent des sels et des pigments biliaires, exceptionnellement de la bilirubine.

Il s'agit donc d'une *cirrhose très discrète* pauci-symptomatique et de peu de gravité.

2° **Le diabète.** — Tous les types peuvent être réalisés, depuis le diabète léger et floride jusqu'au diabète grave avec acidose et dénutrition. Classiquement, il est insulino-résistant dans deux tiers des cas, mais il semble bien que cette fréquence soit exagérée.

Certes, le coma hyperglycémique est un mode d'exitus dans la cirrhose pigmentaire ; cependant, l'équilibration du diabète est parfaitement possible, tout au moins au début de son apparition.

En somme, c'est un *diabète banal*.

3° **La pigmentation.** — Elle peut apparaître très précocement, valant au malade des surnoms plus ou moins spirituels.

Il ne semble pas qu'il faille l'opposer systématiquement à la mélanodermie des addisoniens. Les téguments présentent classiquement une coloration plutôt grisâtre, mine de plomb, que franchement bronzée, mais tous les intermédiaires existent.

D'ailleurs l'étude histologique de biopsies cutanées a montré la coexistence de mélanodermie et sidérodermie dans l'hémochromatose.

La pigmentation prédomine aux parties découvertes : face, dos des mains en particulier, tandis que les parties normalement pigmentées sont surtout atteintes dans la maladie d'Addison. Dans le diabète bronzé, elles sont aussi souvent très foncées.

Les muqueuses peuvent être touchées et on peut voir des taches ardoisées dans la bouche. Le fait est peu fréquent.

La peau est généralement sèche et ichthyosique.

Il faut noter que cette pigmentation, à vrai dire peu caractéristique, est susceptible de régresser spontanément ou sous l'effet du traitement.

4° **Les autres atteintes viscérales.** — La symptomatologie de la cirrhose pigmentaire ne se borne plus actuellement à ces trois signes. Il semble bien que toute l'économie soit atteinte à des degrés divers.

a) L'insuffisance cardiaque : C'est à F. Bezançon, de Gennes, Delarue et Oumansky (5), que revient le mérite d'avoir mis en évidence les troubles cardio-vasculaires.

Chez certains malades, apparaît une asystolie peu sensible à la thérapeutique et d'évolution rapide.

L'auscultation révèle souvent un bruit de galop, parfois un souffle d'insuffisance fonctionnelle, parfois des troubles du rythme.

Généralement, *l'orthodiagramme* montre un cœur augmenté dans toutes ses dimensions.

Les signes périphériques sont importants : le pouls est petit et rapide, la tension diminuée et pincée. Les œdèmes peuvent aller jusqu'à l'anasarque.

L'électrocardiogramme permet souvent de déceler les troubles myocardiques à un stade pré-clinique ; on note généralement un bas voltage des accidents ; parfois P.R. est allongé. L'aplatissement, la disparition, l'inversion de l'onde T sont aussi fréquents.

Il faut souligner la *gravité de ce syndrome cardiaque* qui entraîne, quand il existe, la mort du malade.

b) L'INSUFFISANCE GÉNITALE : Elle a été étudiée par LABBÉ et BOULIN (40) dans le cadre de l'infantilisme tardif. F. BEZANÇON, DE GENNES (5) et leurs collaborateurs décrivent un infantilisme régressif. Ce sont deux expressions différentes englobant les mêmes faits retrouvés depuis fréquemment.

Nombreux sont les malades signalant une impuissance sexuelle plus ou moins ancienne.

L'appareil génital externe est cependant dans quelques cas normal. Bien plus souvent, il présente une atrophie marquée : la verge est infantile, les testicules sont petits, mous, indolores à la pression.

Chez la femme, on a une aménorrhée précoce [32 ans chez la femme de LABBÉ, BOULIN et UHRY (42)]. Les seins sont atrophiés.

Il faut cependant apporter une restriction quant à l'origine purement génitale des troubles sexuels, le diabète pouvant occasionner à lui seul la frigidité et l'impuissance.

c) L'INSUFFISANCE THYROÏDIENNE : Chute des poils, sécheresse de la peau, frilosité, infantilisme sont certainement des stigmates d'hypothyroïdie.

Le corps thyroïde est le plus souvent d'aspect normal, mais le métabolisme basal peut être diminué.

d) L'INSUFFISANCE SURRÉNALE : L'asthénie physique et intellectuelle est profonde.

L'hypotension est fréquente, parfois considérable [T.A. = 8,5/6 chez un malade de LABBÉ, BOULIN et ULLMANN (44)].

La courbe de fatigue à l'ergogramme est typique.

Les *examens humoraux* révèlent :

— une hypochlorémie plasmatique et globulaire ;
— une hypocalcémie ;
— une hyperkaliémie.

Le métabolisme du soufre est perturbé, expliquant la surcharge en mélanine.

L'hypoépinéphrie semble mal s'harmoniser avec l'hyperglycémie, aussi fut-elle longtemps considérée comme rare.

Actuellement, la défaillance épinéphrétique peut être prouvée par des tests beaucoup plus fidèles. C'est à leur étude que nous allons nous attacher maintenant.

II. — Les données nouvelles dans l'exploration surrénalienne

A. — Les hormones cortico-surrénales

A l'heure actuelle, on a isolé des extraits cortico-surrénaux près de 30 composés identifiés. Mais cette analyse n'est pas terminée, car il reste encore un indosé non cristallisable, appelé « *fraction amorphe* », qui est doué d'une importante activité hormonale.

Les travaux de Reischtein, de Kendall, de Wintersteiner ont montré qu'au point de vue chimique, toutes les hormones cortico-surrénales connues sont des stéroïdes, de formule voisine de celle du cholestérol ; elles ont le squelette du *perhydro-cyclopenténo-phénanthrène*.

La plupart renferment 21 atomes de carbone, certaines 19, un très petit nombre 18.

A ces divers types de formule, correspondent des activités physiologiques différentes. On distingue :

1° Les minéralo-corticoïdes. — Ils ont 21 atomes de carbone, pas d'oxygène fixé en C 11.

Ce sont la *désoxycorticostérone* et la *17-hydroxy-désoxycorticostérone* ou *désoxocortisone*. Les *hormones de la fraction amorphe* font sans doute aussi partie de ce groupe.

Ils agissent avant tout sur le *métabolisme de l'eau et des électrolytes ;* ils augmentent le taux du sodium et du chlore dans le sang, tandis que la kaliémie diminue. La masse sanguine augmente par la mise en circulation de l'eau intra-cellulaire.

2° Les 11-oxycorticostéroïdes. — Ils ont 21 atomes de carbone et possèdent de l'oxygène en C 11.

Les principaux sont : la *corticostérone*, la *11-déhydrocorticostérone*, la *17-hydroxycorticostérone* et la *17-hydroxy-11 déhydrocorticostérone* ou *cortisone*.

Ils participent surtout à la *régulation du métabolisme des protides et des glucides*.

Leur injection détermine :

— un catabolisme protéique : augmentation de l'urée et de l'acide urique ;

— un anabolisme hydrocarboné : augmentation de la glycémie et du glycogène hépatique ;

— une action sur les lipides, variable avec l'hormone considérée ;

— une légère action sur les électrolytes ;

— une augmentation des γ globulines, supports des anticorps ;

— une diminution des éléments blancs circulants, des éosinophiles en particulier.

3° Les stéroïdes génitaux. — *a*) Les 17-cétostéroïdes : Ils ont 19 atomes de carbone et possèdent une fonction cétone en C 17.

Parmi eux, on peut citer l'*adrénostérone*, qui semble responsable du virilisme des femmes porteuses de tumeurs cortico-surrénales. De même, l'*isoandrostérone* et la *déhydroandrostérone*.

Cette catégorie d'hormones a une *fonction androgénique* nette, moins marquée cependant que celle de la testostérone, qui provient du tissu interstitiel du testicule.

b) Les hormones femelles : L'*oestrone* (stéroïde à 18 atomes de carbone) et la *progestérone* (21 atomes de carbone) sont aussi sécrétées en très petite quantité par le cortex surrénal.

B. — Les tests biochimiques d'activité du cortex surrénal

Actuellement, nous possédons des moyens d'exploration s'adressant aux trois types d'hormones précédemment décrites.

1° Le test de Robinson, Power et Képler. — Très en faveur en Amérique, il vise les *minéralo-corticoïdes*. Il comprend deux épreuves successives : la première explorant l'élimination de l'eau, la seconde les cléarances des chlorures et de l'urée.

Technique : Pendant 24 heures, le sujet prend des repas normaux, mais sans sel ; puis il reste à jeun le soir à partir de 20 h. On recueille séparément les urines de la nuit (de 21 h. 30 à 7 h. 30) et les urines horaires du matin, après avoir fait absorber, au sujet, de 8 h. 30 à 9 h. 15, une quantité importante d'eau (20 cc. par kilo de poids corporel).

Si l'un quelconque des échantillons horaires diurnes excède le volume de l'émission nocturne, le test est considéré comme négatif, éliminant ainsi une insuffisance surrénale.

Sinon, on pratique la deuxième épreuve en effectuant le dosage des cholures et de l'urée dans les urines et le plasma. On exprime tous les résultats en milligrammes pour cent.

On établit ensuite la formule conventionnelle suivante :

$$\frac{\text{urée urinaire}}{\text{urée plasmatique}} \times \frac{\text{chlore plasmatique}}{\text{chlore urinaire}} \times \frac{\text{volume horaire diurne maximum}}{\text{volume urinaire nocturne}}$$

Résultats : Ce coefficient, supérieur à 30 chez les sujets normaux, signe une insuffisance corticale s'il est inférieur à 25.

Mais il semble que les résultats soient faussés chez les rénaux et les hépatiques. Nous ne l'avons pas utilisé chez nos malades qui sont en outre des diabétiques.

2° Mesure des 17-cétostéroïdes corticaux. — Leur appréciation quantitative se fait d'une façon relativement aisée par le *dosage des 17-cétostéroïdes neutres urinaires*.

Il faut toutefois remarquer que, chez l'homme, l'on dose en même temps les 17-cétostéroïdes d'origine testiculaire, corps provenant de la dégradation de la testostérone. L'*androstérone*, l'*étiocholanone* en font en particulier partie.

Cependant, on estime avec Fraser que les deux tiers des 17-cétostéroïdes trouvés dans l'urine masculine sont de source surrénale, tandis que ceux que l'on trouve dans l'urine féminine sont tous de cette provenance.

Ils ont la propriété de donner une coloration rose avec le dinitrobenzène (réaction de Zimmermann) et une coloration jaune avec le trichlorure d'antimoine (réaction de Pincus).

Résultats : Les chiffres varient quelque peu suivant les procédés de dosage. La technique adaptée de Talbot et Albright que nous avons utilisée donne chez le sujet normal les chiffres suivants :

Homme : 12 à 14 mgr. par 24 heures.
Femme : 7 à 8 mgr. par 24 heures.

Tout abaissement marqué signera une insuffisance surrénalienne.

3° Les tests de Thorn. — Ils sont basés sur certains *effets des 11-oxystéroïdes.*

Le *dosage* de ces corps est possible par des procédés biologiques et par des méthodes chimiques. Celle de Talbot, Saltsman, Wisom et Wolfe donne des chiffres moyens de 0 mgr. 20 à 0 mgr. 25 par litre ; celle de Heard et Sobel, des chiffres plus élevés : 1 mgr. à 1 mgr. 5 chez l'homme, 1 mgr. chez la femme.

Ces techniques sont difficiles. De plus, ce n'est là qu'une investigation statique.

Au contraire, les tests de Thorn représentent un *mode d'exploration dynamique du couple hypophyso-surrénal.*

a) Test de Thorn I : L'isolement et la préparation à une assez grande échelle de l'hormone corticotrope anté-hypophysaire (A.C.T.H. des auteurs américains) ont permis à Thorn, Forsham, Prunty et Hills (62) d'imaginer, en 1948, un test ingénieux. On sait que cette hormone stimule le cortex surrénal ; en cas d'insuffisance fonctionnelle primitive de ce cortex, l'injection « *d'adrénocorticotropic hormone* » ne sera suivie d'aucun effet.

Thorn et ses collaborateurs ont recherché des réactions faciles à mettre en évidence et à mesurer.

Ce sont :

1. D'une part, des modifications hématologiques, dont la principale est la *chute des éosinophiles* dans la circulation sanguine. Cette chute pour être significative doit être de 50 p. 100 au minimum par rapport au chiffre initial (100 à 120 par mm^3 normalement).

Des changements inconstants et de moindre valeur sont en outre observés dans la formule sanguine : chute des lymphocytes, légère augmentation des polynucléaires neutrophiles.

2. La deuxième catégorie de modifications est d'ordre métabolique et porte sur *l'excrétion de l'acide urique* qui augmente après injection d'A.C.T.H. Cette augmentation, rapportée pour raison de commodité au rapport $\frac{\text{acide urique}}{\text{créatinine}}$ (normalement égal à 0,5), doit être d'au moins 50 p. 100.

Ces modifications, attribuées par Thorn et d'autres auteurs à la libération par le cortex surrénal des 11-oxystéroïdes, sont maxima quatre heures après l'injection.

Technique : Le malade à jeun depuis la veille au soir jette ses urines à 6 heures du matin et boit à ce moment 200 cc. d'eau.

A 8 h., il urine de nouveau ; le rapport $\frac{\text{acide urique}}{\text{créatinine}}$ sera établi dans ces urines.

On pratique à la même heure une prise de sang de 5 cc. sur tube oxalaté, pour y compter les éosinophiles circulants.

On injecte ensuite dans le muscle 25 mgr. d'A.C.T.H.

Le malade boit en outre 200 cc. d'eau, dose qu'il renouvellera vers 10 heures.

A 12 h., on répète le même examen d'urine et on effectue une nouvelle numération des éosinophiles dans les mêmes conditions.

La détermination de l'éosinophilie sanguine se fait par dilution du sang avec un liquide colorant électivement les éosinophiles en rouge foncé ; ce liquide peut être :

éosine à 1 p. 100 ..... 10 gr.
acétone ..... 10 gr.
eau distillée ..... 100 gr.

Résultats : Toute absence ou insuffisance de modification prouve un déficit surrénalien.

Ce test s'est avéré fidèle et bien concordant avec les résultats cliniques pour de nombreux auteurs.

La chute des éosinophiles est considérée comme la modification ayant le plus de valeur.

b) Variantes :

1. Test de Thorn II a l'adrénaline : L'intérêt est ici de faire produire l'A.C.T.H. au sujet lui-même par une injection d'*adrénaline*.

Long (51) et ses collaborateurs ont, en effet, démontré, chez le rat, que l'injection d'adrénaline détermine une sécrétion du cortex surrénal, vérifiable par l'augmentation des 11 et 17-oxystéroïdes et la chute des éosinophiles.

L'injection d'adrénaline est pratiquée par perfusion lente I.V. de 1 mgr. 5 d'adrénaline diluée dans 200 cc. de sérum physiologique.

2. Epreuve a l'adrénochrome : Perrault, Vignalou et Poinsard (53) ont proposé de remplacer l'adrénaline par le *monosemicarbazone d'adrénochrome*, beaucoup mieux toléré.

La dose est de 1/2 mgr. dilué dans 10 cc. de sérum physiologique injecté dans la veine en deux à trois minutes.

Résultats : Ils sont difficiles à juger, car ils varient avec les auteurs.

Pour Thorn et ses collaborateurs, les résultats obtenus avec les tests I et II sont superposables.

Perrault, Vignalou et Poinsard (53) concluent dans le même sens : pratiquement identité des trois tests.

Mais de Gennes et Bricaire (26) signalent des discordances importantes : ils estiment que la chute des éosinophiles dans le test à l'adrénaline provient de l'excitation de la cortico-surrénale par l'A.C.T.H. et aussi de la mise en jeu d'un *système extra-surrénal*

sollicité par l'adrénaline en même temps que le cortex. Ils proposent de tenir compte, dans l'estimation des faits, des données cliniques et des autres examens biologiques tels que le dosage des 17-cétostéroïdes.

A l'Hôpital de Purpan, dans le service de Médecine Nord, nous avons trouvé des résultats concordant avec ceux de DE GENNES. Bien plus, nous avons vu un test I normal chez un addisonien, ce qui semble montrer l'existence d'un facteur extra-surrénal même dans le test à l'A.C.T.H.

De cette étude clinique et biochimique, nous retiendrons qu'actuellement, les progrès réalisés dans l'exploration des fonctions surrénales permettent d'adjoindre au vieux syndrome anatomo-clinique des faits biologiques précis.

Nous avons appliqué ces nouvelles méthodes aux cas de cirrhose pigmentaire que nous avons observés ; nous allons voir qu'elles nous ont permis de montrer objectivement que la *défaillance surrénale,* loin d'être une exception, est présente chez tous nos malades.

Etude des observations

OBSERVATION I

V... Isidore, 34 ans, agriculteur, entre à l'Hôpital de Purpan, Service de M. le Professeur Roques, le 22 août 1950, pour diabète, hépatomégalie, pigmentation.

Dans les *antécédents héréditaires et personnels*, on note seulement des rhumatismes coxo-fémoraux en 1933 et un typhus (?) en 1944. Pas d'éthylisme.

L'interrogatoire permet de retracer l'*histoire de la maladie :* elle semble remonter en 1947 où apparaissent un léger amaigrissement, une asthénie physique rendant tout effort prolongé impossible, une impuissance sexuelle.

En 1948, les téguments prennent une couleur plombée qui frappe le malade déjà bronzé naturellement.

Au début de 1949, il remarque une augmentation notable de son foie qui est très dur.

Plus tard, apparaît une soif intense, tandis qu'asthénie et amaigrissement s'accentuent.

Devant la persistance de ces symptômes, le malade consulte son médecin qui, devant l'état du foie de son client, demande un examen d'urines. Cet examen révèle des traces de pigments biliaires et surtout un excès d'urobiline.

Un traitement par le repos, le syncortyl et l'acétostérandryl donne une amélioration des signes généraux et le malade peut reprendre son travail pendant quelques mois.

Mais l'asthénie reparaît et le médecin est de nouveau consulté. Une glycémie pratiquée donne un chiffre de 2 gr. 5 par litre.

Le malade est alors hospitalisé à l'Hôpital-Hospice de Montauban où des examens complémentaires seront pratiqués. Le 19 août, le sujet, apyrétique, présente un amaigrissement marqué, une asthénie physique avec déficit génital, une mélanodermie avec troubles du système pileux.

L'examen du cœur montre une bradycardie à 60 avec quelques extrasystoles et un assourdissement des bruits du cœur.

La T.A. est à 12/9.

Le foie est gros et douloureux.

La glycémie, au cours d'examens successifs, oscille autour de 1 gr. 50 p. 1.000.

La glycosurie est variable.

Le 31 août, radiographie de la vésicule : vésicule très légèrement augmentée de volume.

Le 9 août, la radiographie thoracique est normale.

Le 12 août, l'hémogramme montre une légère anémie.

Un traitement par syncortyl, ficarmone, méthionine, insuline (20 u. d'insuline ordinaire) est institué.

Le malade n'est nullement amélioré ; c'est pourquoi il entre à Purpan, Service de Médecine Nord, le 22 août 1950.

A L'EXAMEN, on est en présence d'un homme amaigri, asthénique, confiné au lit. Poids : 53 kg. 300. Apyrexie.

Il présente toujours cette *teinte plombée des téguments:* la pigmentation, gris sale, peu foncée, homogène, généralisée, prédomine cependant aux parties découvertes (face, nuque, bras, avant-bras, face dorsale des mains et des pieds) et aux parties normalement pigmentées (organes génitaux, aréole des seins).

La muqueuse jugale présente aussi quelques taches ardoisées.

Cette mélanodermie s'accompagne d'une chute et d'un grisonnement des cheveux, d'une *raréfaction importante des poils* du thorax, des aisselles, des jambes, du pubis. Les poils sont secs et cassants.

La *peau est sèche* et ichthyosique. Le malade transpire beaucoup.

L'*abdomen* est légèrement ballonné et le malade accuse des crises douloureuses abdominales avec diarrhée. Il n'y a pas d'ascite décelable ni de circulation collatérale.

Le foie est hypertrophié, dépassant nettement le rebord costal, surtout à gauche. L'ensemble de l'organe est dur, lisse, douloureux au palper.

La rate ne semble pas augmentée de volume.

L'auscultation cardiaque révèle une bradycardie à 60 avec quelques extrasystoles.

La T.A. est à 11/7 au Vaquez.

Il n'y a pas d'œdème.

Les *poumons et les plèvres* sont cliniquement normaux.

L'examen du *système nerveux* est négatif.

L'*appareil génital* ne présente aucune anomalie morphologique, mais le désir sexuel est très diminué depuis trois ans environ.

L'*appareil urinaire* fonctionne normalement, sauf une polyurie légère. Il n'y a pas d'albumine dans les urines.

Le *corps thyroïde* paraît normal, sans hypertrophie.

UN BILAN ENDOCRINIEN est pratiqué dans les jours qui suivent. Il révèle :

Diabète : Le malade présente la triade symptomatique du diabète sucré : polyphagie, polydypsie, polyurie (2 l. environ par 24 heures). Néanmoins, le diabète se révèle léger. En effet :

— la *glycémie* est à { 1 gr. 30 p. 1.000 le 23 août ; 1 gr. 35 p. 1.000 le 2 septembre.

— la *glycosurie* est inférieure à 10 gr. p. 1.000 : Benedict soit bleu, soit vert.

— la *recherche de corps cétoniques* dans les urines est négative au cours d'examens successifs.

Bilan hépatique : Le 8 septembre, la réaction de Mac Lagan (technique à l'électrophotomètre) donne un chiffre de 33. Il est donc normal.

Bilan surrénalien : Le malade est profondément asthénique. La T.A. se maintient aux alentours de 11/7.

Le *dosage des 17-cétostéroïdes neutres urinaires* (technique Talbot-Albright adaptée, Laboratoire du Professeur Sendrail), effectué le 12 septembre, donne des chiffres très diminués :

Quantité par 24 h. : 3,6 mgr.
— par litre : 2,4 mgr.
(Quantité normale par 24 h. : 12 à 14 mgr.).

On pratique un *test de Thorn II* (adrénaline) le 13 septembre (test des éosinophiles seulement).

Eosinophiles	106
Eosinophiles 4 h. après injection I.V. de 1 mgr. 5 d'adrénaline	80

(Test positif : chute de 50 p. 100 du taux des éosinophiles).

D'autres examens sont pratiqués.

Dans les *urines*, outre une glycosurie modérée, on trouve un excès d'urobiline et des traces de pigments biliaires.

L'*urée sanguine* est à 0 gr. 45 p. 1.000.

La *réaction de Bordet-Wassermann* est négative.

Hémogramme (fin août) :

Globules rouges	4.000.000
Globules blancs	9.700
Polynucléaires neutrophiles	62 p. 100
Polynucléaires éosinophiles	2 p. 100
Lymphocytes	32 p. 100
Monocytes et moyens mononucléaires	4 p. 100

Une *biopsie cutanée*, le 4 septembre, révèle des altérations dont la topographie est typique du diabète bronzé : présence de mélanine dans les couches superficielles de l'épiderme, présence de pigment ferrique dans les couches profondes (réaction du bleu de Prusse de Perls).

L'*électrocardiogramme* effectué le 21 septembre montre seulement une légère arythmie respiratoire et quelques extrasystoles. Le rythme cardiaque est lent, aux alentours de 60 par minute.

La *radiographie thoracique* est normale.

Evolution de la maladie.

Dans les premiers jours, l'état général est grave, le malade est confiné au lit.

Le poids descend à 52 kg. 300.

Aussi, un *traitement reconstituant* au cacodylate de soude est institué du 23 août au 13 septembre.

Du 13 septembre au 25 septembre, on pratique une injection quotidienne de cortine.

On y adjoint, le 19 septembre, un traitement par la ficarmone, la méthionamine, la lobamine.

Le 20 septembre, le Benedict étant jaune, le malade reçoit une injection quotidienne de 10 u. d'insuline ordinaire.

Le 25 septembre, l'amélioration subjective et objective est sensible. Le poids est à 53 kg. 200, la T.A. à 12/8.

Le 25 septembre, un traitement par le syncortyl (20 mgr. par 24 h.) et le sel (10 gr. par 24 h.) est alors mis en œuvre. Le poids monte à 55 kgs, la T.A. à 15/9. Mais au début d'octobre, apparaissent des œdèmes et de la dyspnée.

Les doses sont réduites à 10 mgr. de syncortyl et 8 gr. de sel. Les œdèmes et la dyspnée cèdent.

Ce traitement est poursuivi jusqu'au 18 octobre : le poids est alors de 53 kg. 500.

Entre temps, l'équilibration du diabète a nécessité une augmentation progressive des doses d'insuline jusqu'à 30 unités par 24 h.

Après arrêt du traitement, le malade est observé jusqu'au 25 octobre, mais l'état général s'altère de nouveau : le poids redescend à 52 kg. 500, la T.A. à 11/7. La glycémie est à 3 gr., la diurèse journalière est de 2 litres.

Le 25 octobre, on entreprend un traitement par *injection d'hormones cristallines associées :*

percortène	50 mgr.
perandrone	50 mgr.

à raison d'une injection toutes les trois semaines.

Le diabète est équilibré par 20 u. d'insuline retard.

Dans les jours qui suivent, on assiste à une nette reprise de l'état général : le malade se lève. Le poids, qui a suivi une courbe ascendante, est de 55 kg. le 17 novembre. La T.A. est à 12/8.

L'*électrocardiogramme* du 9 novembre présente un tracé normal avec un rythme cardiaque autour de 65 par minute.

Le malade reçoit une nouvelle injection d'hormones associées et sort le 28 novembre.

Depuis sa sortie, il a été revu régulièrement pour injections.

Lors d'un des derniers examens, il présentait une *très grosse amélioration de l'état général,* lui permettant de reprendre et d'assurer son travail de cultivateur. (Nous l'avons vu chez lui chargeant une charrette de foin en pleine chaleur !)

Le poids était de 60 kgs.

La pigmentation avait nettement diminué.

Le diabète restait équilibré (Benedict bleu ou vert).

De nouveaux examens biochimiques n'ont pas été possibles.

Résumé de l'observation

Il s'agit donc d'un homme de 34 ans, présentant un *syndrome polyendocrinien :*

— diabète bronzé de Hanot et Chauffard (pigmentation ayant apparu il y a deux ans, cirrhose et diabète datant de un an) ;

— déficit des fonctions surrénales et génitales ;

— pas de troubles cardio-vasculaires importants.

Un *bilan endocrinien* effectué montra l'existence :

— d'un diabète peu grave ;

— *d'un gros déficit surrénalien et génital :* effondrement des 17-cétostéroïdes neutres urinaires, test de Thorn à l'adrénaline très perturbé.

Plusieurs thérapeutiques furent instituées. La plus efficace fut un traitement orienté contre les déficiences mises en évidence par les examens pratiqués :

— 20 u. d'insuline-retard tous les matins ;

— percortène : 50 mgr.
  pérandrone : 50 mgr. en injections cristallines associées à raison de une injection toutes les trois semaines.

Ce malade, régulièrement traité depuis son hospitalisation, a vu s'améliorer considérablement son état général et peut actuellement assurer un travail pénible. La pigmentation a diminué.

OBSERVATION II

L... Frédéric, 41 ans, préparateur en pharmacie, est hospitalisé à Purpan, Service de M. le Professeur TAPIE, le 21 avril 1951, pour « Pigmentation et asthénie ».

L'étude des *antécédents héréditaires et personnels* apporte peu de renseignements. On ne note aucune maladie grave dans l'enfance.

En mars 1940, le malade contracte une congestion pulmonaire à la base droite ; deux mois plus tard, nouvelle affection pulmonaire qui semble être une récidive de la précédente. La guérison est complète.

Depuis lors, jusqu'en 1951, le sujet est apparemment en bonne santé. A signaler cependant quelques bronchites hivernales.

L'hiver dernier, une grippe sévère le laisse déprimé et amaigri.

Cependant, il semble bien que cette atteinte de l'état général remonte plus loin : en effet, le malade vit séparé de sa femme depuis deux ans, menant une vie assez irrégulière et misérable : il est sous-alimenté et a pris des habitudes d'intempérance : 4 à 6 apéritifs et un litre et demi de vin par jour.

Depuis le début de 1951, la couleur des téguments fonce progressivement.

Cette pigmentation anormale, jointe à une asthénie marquée, décide le malade à consulter au dispensaire St-Jacques qui le fait hospitaliser. Il rentre dans le Service de Médecine Sud le 21 avril 1951.

A L'EXAMEN, le sujet se présente en mauvais état général, amaigri. On note des varicosités aux pommettes.

La coloration très particulière de la peau frappe dès l'abord ; elle semble due à deux éléments superposés :

— une légère *teinte plombée* généralisée. Elle est cependant plus marquée à la face, au dos des mains, au scrotum et à l'aréole des seins ;

— une *cyanose* nette, prédominant aux extrémités des membres.

Les téguments sont par ailleurs normaux.

Cette pigmentation respecte les muqueuses.

Il n'y a pas de troubles du système pileux.

L'*abdomen* est normal.

Le *foie*, légèrement ptosé, est très augmenté de volume, régulier, lisse, indolore, mobile.

Il n'y a pas de signes d'hypertension portale, pas de troubles digestifs, pas d'hémorragies.

La *rate* est percutable sur deux travers de doigt.

L'*auscultation cardiaque* est normale. Le pouls est régulier et bien frappé. La T.A. est à 13/8.

Les *poumons et les plèvres* sont normaux à l'examen clinique. La bacilloscopie est négative.

L'examen du *système nerveux* ne montre aucune anomalie.

L'*appareil génital* est anatomiquement normal. Le malade n'accuse pas d'impuissance sexuelle.

Il n'y a aucun trouble au *point de vue urinaire :* ni sucre, ni albumine dans les urines.

Le *corps thyroïde* est extérieurement normal.

La constatation de la cyanose nous amène à pratiquer un *examen spectroscopique du sang* qui montre : 17 p. 100 d'hémoglobine bloquée en carboxyhémoglobine (chiffre normal 4 p. 100).

L'anamnèse ne permet pas de préciser l'origine de cette intoxication. Un traitement par oxygénothérapie est institué.

C'est alors que, brusquement, dans la nuit du 6 au 7 mai, *le tableau clinique change totalement.*

Le malade présente :

— une dyspnée marquée ;

— de l'œdème aux membres inférieurs ;

— une congestion des bases pulmonaires ;

— un épanchement ascitique de moyenne importance.

L'auscultation cardiaque révèle une *tachyarythmie.*

Le lendemain, on note une *forte glycosurie* avec acétonurie. La glycémie est à 4 gr. 10.

Ces nouveaux éléments complètent le tableau de cirrhose pigmentaire.

Les examens para-cliniques sont orientés vers l'étude :

— du fonctionnement hépatique ;

— de la glycorégulation ;

— du fonctionnement surrénalien.

Bilan hépatique.

Les protides totaux du sang sont abaissés : 58,82 gr. p. 1.000.

Le cholestérol est aussi diminué : 1 gr. 13 p. 1.000.

La cholémie est normale : 8 mgr. p. 1.000.

Le test de Mac Lagan est normal.

L'épreuve de galactosurie provoquée est satisfaisante.

La *ponction biopsie du foie* effectuée le 7 juin révèle :

1. Lésions de cirrhose à la fois annulaire et insulaire.

2. Importante surcharge pigmentaire au niveau du tissu conjonctif et du parenchyme : ces granulations, de taille très variable, colorées normalement en brun jaunâtre, cor-

respondent à de l'hémosidérine et donnent la réaction du bleu de Prusse de Perls.

Le diabète :

Le taux de *glycémie*, initialement de 4 gr. 10 p. 1.000, va descendre à 1 gr. 60 sous l'effet de l'insulinothérapie.

La réaction de Benedict dans les urines, d'abord rouge, devient verte, indiquant une *glycosurie* inférieure à 10 gr. p. 1.000.

L'*acétonurie* disparaît peu à peu.

Bilan surrénalien : Le malade est asthénique ; la T.A. dans les jours suivant l'hospitalisation descend à 12/8.

Le dosage des 17-cétostéroïdes neutres urinaires (technique et laboratoire, cf. Observation I), effectué le 6 mai, montre un taux d'élimination par 24 h. considérablement diminué.

Quantité par 24 heures : 2 mgr. 5.
(Quantité normale par 24 heures : 12 à 14 mgr.).

Cependant, le *test de Thorn I*, à l'A.C.T.H., pratiqué le 31 mai, montre un abaissement normal du taux des éosinophiles circulants. Mais le taux initial est abaissé à 88.

Eosinophiles	88
Eosinophiles 4 h. après injection I.M. de 25 mgr. d'A.C.T.H.	40

D'autres examens sont pratiqués.

Dans les *urines*, dont le volume est d'environ 1 litre 5 par 24 h., on ne trouve pas d'albumine.

Dans le *sang* :

— l'*urée* est à 0 gr. 26 p. 1.000 ;
— la *réaction de Bordet-Wassermann* est négative ;
— la *numération globulaire* indique 4.200.000 globules rouges ;
— la *résistance globulaire* est normale.

La *radiographie thoracique*, effectuée le 23 avril, est normale.

L'*électrocardiogramme*, le 25 mai, ne révèle aucune altération des tracés.

L'*examen du fond d'œil*, le 7 mai, montre une image normale.

Le *taux de carboxyhémoglobine sanguine*, recherché le 6 mai, donne un chiffre de 5 p. 100.

Evolution de la maladie.

Sous l'effet de l'oxygénothérapie, la cyanose disparaît et les téguments sont simplement plombés.

L'insuffisance cardiaque est traitée par l'ouabaïne, puis par une cure de digitale (X gouttes par jour pendant 6 jours).

On y adjoint de la théobromine.

On obtient ainsi rapidement une amélioration de la dyspnée, la régulation du rythme cardiaque, la diminution des œdèmes. L'ascite varie peu.

Un traitement à l'insuline est mis en œuvre contre le diabète ; il est équilibré de façon satisfaisante le 18 mai par 20 u. d'insuline ordinaire par jour : glycémie 1 gr. 60, Benedict bleu. Pas d'acétonurie.

Le malade reçoit en outre des extraits hépatiques auxquels on adjoint du stérandryl le 22 mai.

Le 29 mai,

le diabète, quoiqu'assez instable, paraît équilibré ;

la pigmentation persiste ;

le foie et l'abdomen sont dans le même état ;

la dyspnée a presque disparu ; l'ascite persiste ainsi qu'un très léger œdème malléolaire ;

le cœur est régulier à 80, avec quelques extrasystoles. Il n'y a ni galop, ni souffle d'insuffisance fonctionnelle ;

l'appareil génital demeure indemne.

Dans les jours qui suivent, le malade se sent bien ; son poids a augmenté ; il se lève dans sa chambre.

Le 15 juin, malgré la persistance de l'amélioration de l'état général, on est obligé d'utiliser 110 u. d'insuline par jour : la glycémie est à 2 gr. 75 p. 1.000.

Les autres symptômes demeurent stationnaires. A noter cependant la diminution de la pigmentation.

Le traitement continue à être poursuivi à l'hôpital.

Résumé de l'observation

Il s'agit d'un sujet de 41 ans atteint d'un *syndrome polyendocrinien :*

— diabète bronzé avec pigmentation et diabète d'apparition récente, la cirrhose paraissant plus ancienne ;

— déficit des fonctions surrénales ;

— insuffisance cardiaque récente, bien influencée par le traitement.

A noter chez ce sujet la coexistence d'une *intoxication par l'oxyde de carbone.*

Le bilan endocrinien confirma l'existence :

— d'un diabète assez grave ;

— d'un *déficit surrénalien :* chute considérable des 17-cétostéroïdes neutres urinaires. Cependant, le test de THORN I à l'A.C.T.H. a été normal.

Une thérapeutique orientée contre les diverses déficiences constatées a été mise en œuvre.

Le malade toujours hospitalisé est actuellement bien amélioré.

OBSERVATION III

J... Raymond, 30 ans, entre à l'hôpital de Purpan, Service de M. le Professeur ROQUES, le 20 avril 1951, pour insuffisance cardiaque chez un diabétique bronzé.

L'interrogatoire, difficile en raison du mauvais état général du malade, ne révèle *aucun antécédent notable jusqu'en 1949.* En particulier, pas de cardiopathie ni d'atteinte rhumatismale.

En 1949, survient un ictère présentant tous les caractères d'une hépatite à virus. L'état fébrile dure plusieurs semaines, puis s'atténue progressivement pour disparaître. La guérison est complète.

Au début 1950, apparaît un nouvel ictère qui persiste longtemps. Il s'accompagne d'un gros foie dur, lisse, indolore au palper. Le malade accuse quelques troubles digestifs discrets et une légère altération de l'état général.

A cette époque, il n'y a pas de pigmentation, ni de glycosurie. Mais, peu à peu, va se constituer un syndrome hydropigène avec ascite, hydrocèle vaginale, œdème des membres inférieurs.

A la fin de 1950, le sujet remarque que ses téguments prennent un aspect plombé anormal.

En février 1951, apparaît une polydypsie accusée. Un examen d'urine révèle une glycosurie à 87 gr. La glycémie est à 3 gr. 28 p. 1.000. Ce diabète s'avérera difficile à équilibrer.

Quelques semaines plus tard, le médecin traitant informe le Professeur agrégé DARNAUD que le malade est en état d'insuffisance cardiaque marquée.

Il est aussitôt admis à l'hôpital de Purpan où il rentre le 20 avril 1950.

A L'EXAMEN, on est en présence d'un sujet en très mauvais état général, amaigri, asthénique, dyspnéique, infiltré d'œdème. La température est normale.

La *mélanodermie*, sans être intense, s'étend à tout le corps : le teint est plombé.

Cette pigmentation prédomine à la face, au dos des mains et leur donne des reflets ardoisés.

Les muqueuses sont indemnes.

Il n'y a pas de déficit du système pileux.

L'*abdomen* est volumineux, distendu par l'épanchement ascitique. Il existe une circulation collatérale. Le malade est constipé et nauséeux.

Actuellement, le *foie* n'est guère appréciable en raison de l'épanchement, mais il était gros et dur lors des examens précédents. On note un léger signe du glaçon.

La palpation de la *rate* est difficile.

Bilan cardio-vasculaire : l'*auscultation du cœur* révèle :

— une tachycardie ;

— un assourdissement des bruits ;

— tantôt un bruit de galop, tantôt un rythme pseudo-pendulaire, les deux silences tendant à devenir similaires.

Les *signes périphériques* sont très marqués :

— le pouls est petit et rapide ;

— la T.A. est pincée : 9/7.

— un œdème dur, prenant le godet, siège aux parties déclives, M.I., lombes, abdomen. L'ascite évacuée le 20 avril donne 3 l. 5 de liquide. L'hydrocèle vaginale plusieurs fois ponctionnée, se renouvelle aussitôt chaque fois. Un épanchement pleural aux deux bases complète ce tableau d'anasarque généralisé.

L'*auscultation pleuro-pulmonaire* montre un encombrement des bases avec épanchement bilatéral. On ponctionne le 20 avril.

L'examen du *système nerveux* est normal.

L'*appareil génital* ne présente aucune altération anatomique, mise à part l'hydrocèle vaginale. On ne peut faire préciser s'il existe de l'impuissance.

Au point de vue urinaire, il faut noter une oligurie à 0 l. 500 par 24 h. La recherche d'albumine dans les urines est douteuse.

Le *corps thyroïde* est normal.

Un bilan endocrinien est pratiqué dans les jours qui suivent.

Il révèle :

Diabète : il s'avère grave et insulino-résistant.

La *glycémie* est à 4 gr. 70 p. 1.000 le 22 avril, à 4 gr. le 23, malgré un traitement intensif à l'insuline.

La *glycosurie* oscille entre 10 et 20 gr. p. 1.000 : Benedict, soit vert, soit jaune sale.

La *recherche des corps cétoniques* dans les urines, douteuse le 20, est négative les jours suivants.

Bilan hépatique :

Le *coefficient de Maillard,* établi avant l'hospitalisation, donnait un chiffre égal à 8.

Peut-être y a-t-il un élément d'hypertension portale dans la genèse de l'ascite.

Bilan surrénalien :

Le malade est très asthénique.

La T.A. reste basse malgré les toni-cardiaques.

Le dosage des 17-cétostéroïdes neutres urinaires (technique et laboratoire, cf. Observation I), effectué le 22 avril, donne des chiffres diminués :

Quantité par 24 h. : 6 mgr. 4.
(Quantité normale par 24 h. : 12 à 14 mgr.).

Le test de Thorn n'a pu être effectué en raison de l'état du sujet.

Evolution de la maladie. — Le malade ne restera que 4 jours dans le Service.

Son état ne cesse de s'aggraver malgré le traitement suivant :

— pour le diabète : 75 u. d'insuline ordinaire le 23 ;

— pour le foie : hépacholine buvable ;

— pour augmenter la diurèse : soluté lévulose-choline, théobromine 1 gr. 50 p. 24 h. ;

— pour le cœur : camphre plusieurs fois par 24 h. ;

— contre le déficit endocrinien : syncortyl, puis cortine.

Malgré cela, tous les signes d'insuffisance cardiaque persistent et s'aggravent. La glycémie demeure entre 4 et 5 gr. p. 1.000.

Le malade sort de l'hôpital le 24 avril.

Il meurt dans sa famille quelques heures plus tard d'insuffisance cardiaque.

La *vérification nécropsique* n'a pas été possible.

Résumé de l'observation

Il s'agit donc d'un homme de 30 ans présentant un *syndrome polyendocrinien :*

— diabète insulino-résistant ;

— cirrhose hypertrophique ;

— pigmentation plombée ;

— déficit surrénal et génital modéré ;

— insuffisance cardiaque irréductible et d'évolution rapide.

Le bilan endocrinien confirma les données cliniques et montra en particulier un taux des 17-cétostéroïdes neutres urinaires notablement diminué.

Malgré la thérapeutique active instituée contre les diverses déficiences (toni-cardiaques, diurétiques, insuline, extraits surrénaux), le malade succombe d'insuffisance cardiaque.

OBSERVATION IV

V... Francis, 41 ans, instituteur, est hospitalisé à Purpan, Service de M. le Professeur Roques, le 12 février 1951, pour diabète.

L'*étude des antécédents*, personnels et héréditaires, met en évidence de nombreuses maladies dans l'enfance : grippe, oreillons, rougeole, varicelle, diphtérie.

En outre, ce malade présente un *long passé hépatique* que nous allons retracer rapidement :

— Le début semble remonter en 1937 où apparaissent des troubles digestifs caractérisés par de la constipation, de l'anorexie, des nausées, des vomissements bilieux.

— En 1941, après une sérieuse grippe, survient un ictère caractérisé, avec urines rares et foncées. A partir de cette époque, la sous-alimentation aidant, le malade maigrit sensiblement. Pendant quatre mois, en 1942, il présente des épistaxis quotidiens et des hémorragies gingivales.

— Mais en 1943-44, une légère amélioration de l'état général se fait sentir spontanément et le poids remonte. Au cours de cette période, on note cependant un érysipèle traité par sulfamidothérapie.

— A partir de 1945 et dans les années qui suivent, l'asthénie et les épistaxis réapparaissent. En décembre 1950, une grippe suivie d'une congestion pulmonaire nécessite un traitement par la pénicilline. L'asthénie est à ce moment-là considérable et tenace.

— Fin janvier 1951, le malade a beaucoup maigri depuis le début de l'année. C'est alors qu'on découvre fortuitement une glycosurie.

M. le Professeur DARNAUD, consulté, fait admettre le malade à l'hôpital de Purpan.

En somme, il s'agit d'un sujet à long passé hépatique, qui entre dans le Service de Médecine Nord le 12 février 1951 pour bilan complet après découverte récente et fortuite de glycosurie.

A L'EXAMEN, le malade se présente amaigri (5 kgs depuis le début de 1951) et très asthénique. La température est aux alentours de 37°.

On est frappé, dès l'abord, par la *couleur plombée*, ardoisée des téguments, malgré le teint pâle habituel. Cette pigmentation prédomine à la face, au dos des mains, aux organes génitaux.

La *peau est en outre sèche* et ichthyosique, plissée de nombreuses rides de grande finesse.

Cette mélanodermie s'accompagne de *raréfaction des poils* pubiens et axillaires.

Les muqueuses sont indemnes.

L'*abdomen* est normal, sans ascite ni circulation collatérale. Les troubles digestifs, la constipation surtout, persistent cependant.

La palpation perçoit un *foie* augmenté de volume dépassant de deux travers de doigt le rebord costal. Il est de consistance ferme, indolore dans son ensemble.

Il n'y a *pas de splénomégalie.*

Les *poumons et les plèvres* sont normaux à l'examen clinique.

L'*auscultation cardiaque* est normale. Le pouls est régulier, bien frappé, autour de 70. Aucun signe périphérique d'insuffisance cardiaque. La T.A. est à 11,5/7.

L'examen du *système nerveux* est normal.

Malgré l'intégrité anatomique de l'*appareil génital*, le malade se plaint d'impuissance sexuelle, d'apparition assez récente.

Il n'y a aucune anomalie au *point de vue urinaire.* Pas d'albumine dans les urines.

Le *corps thyroïde* est normal extérieurement.

L'EXAMEN PARA-CLINIQUE est dès lors orienté vers l'étude:

— du fonctionnement hépatique ;

— de la glyco-régulation ;

— du fonctionnement surrénalien.

BILAN HÉPATIQUE : Le test de Mac Lagan à l'électrophotomètre est normal.

Ponction-biopsie du foie : lésions caractéristiques de cirrhose bronzée : larges plages de sclérose avec néo-canalicules biliaires ; surcharge hémosidérique très importante, surtout au niveau des cellules hépatiques.

Diabète : Malgré l'absence de signes fonctionnels, la *glycémie* oscille entre 2 gr. 40 p. 1.000 et 3 gr.

Dans les urines, la réaction de Benedict varie entre le jaune et l'orangé, indiquant une *glycosurie* d'environ 20 gr. p. 1.000.

La *recherche des corps cétoniques* dans les urines est constamment négative.

L'*hyperglycémie provoquée* fait apparaître une courbe typique du diabète sucré : flèche à 4 gr. 60 au bout de 2 heures ; persistance d'une glycémie à 3 gr. 60, quatre heures après le début de l'épreuve.

Bilan surrénalien : Le malade accuse une asthénie intense : tout effort soutenu lui est devenu impossible.

La T.A. est abaissée à 11,5/7.

Le dosage des 17-cétostéroïdes neutres urinaires (technique et laboratoire, cf. Observation I), effectué le 14 février, montre une diminution considérable de la quantité éliminée en 24 h. :

Quantité par 24 h. ..... 2,1 mgr.

Quantité par litre ..... 2,4 mgr.

(Quantité normale par 24 h. : 12 à 14 mgr.).

Le test de Thorn I à l'A.C.T.H. (test des éosinophiles seulement), pratiqué le 5 mars, donne les résultats suivants, montrant l'épuisement du cortex surrénal :

Eosinophiles 58

Eosinophiles, 4 h. après injection I.M. de 25 mgr. d'A.C.T.H. 54

(Test normal : chute de 50 p. 100 du taux de départ).

Remarquer le chiffre déjà bas du taux initial.

D'autres examens sont pratiqués :

Dans les *urines* dont le volume moyen quotidien est de 1 litre 100, présence de sucre (Benedict jaune ou orangé) et d'un excès d'urobiline.

L'*électrocardiogramme*, effectué le 15 février, ne montre aucune anomalie permettant de déceler précocement une insuffisance cardiaque latente. Rythme à 70, régulier.

La *radiographie thoracique* est normale.

Evolution de la maladie :

Le malade ne reste à l'hôpital que 8 jours, au cours desquels sont effectués les examens rapportés ci-dessus.

Pendant le séjour, le diabète, suivi quotidiennement par la réaction de Benedict dans les urines, varie peu.

Le sujet sort le 20 février 1951 avec le diagnostic de : « diabète bronzé avec déficit surrénalien et génital ».

Le traitement préconisé, luttant contre les diverses déficiences, est le suivant :

— pour le foie : lobamine une semaine entre autre ;

— pour le diabète : insuline, 20 u. retard chaque matin ;

— pour le déficit endocrinien : cortine I.M. tous les jours.

Le malade revient 8 jours plus tard : on lui fait une injection d'hormones cristallines associées : percortène 50 mgr., pérandrone 50 mgr.

Dans les semaines qui suivent, une amélioration nette se fait sentir à tous les points de vue, et le malade reprend son travail.

Les injections d'hormones sont répétées toutes les trois semaines.

Nous avons effectué *le 15 juin de nouveaux examens biologiques :*

Dosage des 17-cétostéroïdes urinaires :

Quantité par 24 h. ..... 1 mgr. 30

(Mais la diurèse journalière n'était que de 800 cc.).

Test de Thorn à l'A.C.T.H. : numération des éosinophiles :

Avant l'A.C.T.H. 144

4 heures après l'A.C.T.H. 46

Ce test est donc normal.

Cependant, à la même époque, s'installe une *insuffisance cardiaque :* bruit de galop, souffle d'insuffisance mitrale fonctionnelle à l'auscultation cardiaque ; signes d'épanchement aux deux bases pulmonaires ; œdème des M.I.

Un traitement toni-cardiaque est institué.

Résumé de l'observation

Il s'agit donc d'un malade de 41 ans, atteint d'un *syndrome polyendocrinien :*

— diabète bronzé avec pigmentation et diabète d'apparition récente, la cirrhose paraissant plus ancienne ;

— *déficit des fonctions surrénales et génitales :* hypotension, impuissance sexuelle, troubles de la pilosité en particulier ;

— aucun trouble cardio-vasculaire décelable, soit cliniquement, soit à l'électrocardiogramme, lors de son séjour à l'hôpital.

Il est en outre intéressant de noter un *long passé hépatique* chez ce sujet.

Le bilan endocrinien confirma l'existence :

— d'un diabète de gravité moyenne

— d'un déficit surrénalien et génital très net : chute considérable des 17-cétostéroïdes neutres urinaires. Test de THORN à l'A.C.T.H. franchement négatif.

Une thérapeutique orientée contre les diverses déficiences constatées a été mise en œuvre :

20 u. d'insuline-retard tous les matins ;

percortène 50 mgr. ;

pérandrone 50 mgr.

Au bout de quatre mois, après une amélioration fonctionnelle nette, malgré le traitement, apparaît une insuffisance cardiaque.

Les 17-cétostéroïdes urinaires demeurent très abaissées malgré un test de THORN I normal.

Interprétations des faits

Avant d'entreprendre toute tentative d'explication des troubles que nous venons de rapporter, nous allons décrire brièvement les lésions des divers organes dans les cirrhoses pigmentaires. N'ayant pu pratiquer l'autopsie de notre malade décédé, nous nous sommes reporté aux publications antérieures.

I. — Données anatomo-pathologiques

Les différents auteurs que nous avons consultés ont fait sur le cadavre des *constatations absolument identiques*. Nous allons les analyser rapidement.

La peau est infiltrée par deux pigments : la *mélanine*, dérivé soufré, pigment normal de la peau, est en quantité excessive dans la couche de Malpighi ; l'*hémosidérine*, pathologique, siège au niveau des glandes sudoripares.

Le foie, le plus souvent hypertrophié, lisse, est dur, fibreux et crie à la coupe. La surface de section rouge-brun foncé est parcourue de bandes de sclérose.

Microscopiquement, on note une *sclérose* bi-veineuse, enserrant des îlots de parenchyme. Des granulations pigmentaires infiltrent les cellules hépatiques et surtout le tissu conjonctif ; elles présentent les réactions chimiques caractéristiques des sels de fer (coloration bleu de Prusse de Perls) ; elles sont constituées en majorité par de l'*hémosidérine*, pigment ferrique, accessoirement par de l'*hémofuschine*, sel ferreux.

C'est donc une *cirrhose annulaire banale ;* le seul caractère particulier est la sidérose.

Le pancréas : il est très souvent petit, de coloration presque acajou, extrêmement dur.

A *l'examen histologique*, la *sclérose*, très importante, l'emporte sur la sidérose. Les cellules glandulaires sont profondément dégénérées ; les îlots de Langerhans, en particulier, sont en général atrophiés ou ont même complètement disparu.

La *sidérose* a la même répartition topographique que dans le foie.

La rate, hypertrophiée, brun ardoisé à la coupe, présente une *sclérose* discrète associée à une *infiltration sidérosique* marquée.

Les ganglions lymphatiques montrent les mêmes altérations.

Le cœur est souvent volumineux et flasque.

Dans le myocarde, on note une prolifération de *fibrilles conjonctives*, dissociant les fibres musculaires qui sont infiltrées de *pigments ferriques*, surtout autour du noyau.

L'hypophyse est le plus souvent petite et *infiltrée de pigments*.

Le corps thyroïde, atrophié, présente une *sclérose* diffuse et lâche, des *pigments* dans l'épithélium des vésicules.

Les testicules sont souvent atrophiques.

Les tubes séminifères sont en involution, la spermatogénèse arrêtée. Le tissu endocrine interstitiel est très diminué. Il y a peu de pigments.

Les surrénales : l'atrophie porte surtout sur la corticale, couleur de fer à la coupe.

Les *pigments* et la *sclérose* prédominent et de beaucoup dans la zone glomérulaire, tandis que les zones profondes du cortex et la médullaire sont pratiquement indemnes.

Au total, on retrouve dans les diverses parties de l'économie, à des degrés variables, les mêmes lésions : sclérose et sidérose.

II. — La défaillance surrénale

Nous allons en faire une *étude synthétique,* à la lumière des données de nos observations et des constatations nécropsiques.

A. — Preuves cliniques.

Elles sont connues depuis longtemps ; nous les avons retrouvées chez nos quatre malades.

— L'*asthénie* est très marquée, entraînant un arrêt obligatoire de tout travail prolongé, tant physique qu'intellectuel.

— La *chute tensionnelle,* sans être très accentuée, est aussi constante, compte tenu de l'insuffisance cardiaque (observations II, III, IV). Nous avons trouvé des chiffres de l'ordre de 12/7 chez des sujets de 30 à 40 ans.

— La présence, en quantité exagérée, de mélanine dans les téguments, constatée dans les quatre cas, dénote un *trouble du métabolisme soufré.* Or, on sait que la cortico-surrénale participe à sa régulation.

— Un *facteur périphérique,* par déficit surrénalien, peut intervenir dans la genèse de l'insuffisance cardiaque : en effet, beaucoup d'addisoniens meurent dans le collapsus cardio-vasculaire.

— L'hypoépinéphrie participe aussi à la pathogénie des *troubles digestifs* et de l'amaigrissement que nous avons rencontrés constamment.

B. — Preuves biologiques.

1° Le dosage des 17-cétostéroïdes neutres urinaires :

Il nous a donné dans tous les cas des *chiffres très abaissés :*

3,6 mgr. par 24 h. dans l'observation I ;

2,5 mgr., puis 1,5 mgr. par 24 h. dans l'observation II ;

6,4 mgr. par 24 h. dans l'observation III ;

2,1 mgr. par 24 h. dans l'observation IV.

Nous avons cependant remarqué *l'influence de la diurèse sur cette excrétion ;* dans les cas d'oligurie,

nous avons obtenu chez d'autres malades des chiffres exagérément abaissés. Ce test appelle donc certaines restrictions.

En outre, on sait que chez l'homme, le testicule intervient pour un tiers dans le chiffre global des 17-cétostéroïdes urinaires.

Mais il est évident que des *effondrements aussi marqués que ceux que nous avons enregistrés signent indiscutablement un déficit du cortex surrénal.*

2° Les tests de Thorn :

Nous avons pratiqué un *test à l'adrénaline* (observation I) qui a montré, après l'injection, un abaissement insuffisant des éosinophiles : de 106 à 80. C'est donc une preuve en faveur de la défaillance surrénale.

Rappelons cependant que *ce test de Thorn II doit être interprété avec circonspection,* car l'adrénaline ne sollicite pas uniquement le cortex surrénal.

Le test de Thorn I a donné dans l'observation II un résultat normal (le taux des éosinophiles tombe de 88 à 40 après injection d'A.C.T.H.). Dans l'observation IV, ce même test donne la première fois un abaissement très minime : 58 à 54. Après traitement, quatre mois plus tard, l'injection d'A.C.T.H. fait diminuer le taux des éosinophiles de 144 à 46.

Tels sont les chiffres. Faut-il en déduire que, dans le cas n° II, la surrénale est indemne, et que, chez le quatrième malade, le traitement lui a redonné son intégrité ? Certes, dans ce dernier cas, la thérapeutique fut bénéfique, puisque le malade a pu reprendre son travail, mais il semble que les *faits soient plus complexes.*

En effet, nous avons enregistré dans le Service de médecine nord un test de Thorn I absolument normal chez un addisonien avéré. Des faits analogues ont été signalés par H. J. Ernould (20), qui a de plus mentionné des tests pathologiques chez des sujets en excellente santé. Ce même auteur a, dans certains cas, obtenu par injection de sérum physiologique des variations parallèles à celles produites par l'A.C.T.H.

Nous pensons donc qu'il faut aussi *apporter certaines restrictions au test de Thorn I,* soit que la diète,

les prises de sang, l'absorption d'eau constituent, suivant le terme de Sélye, un « *Stress* » suffisant pour produire de l'A.C.T.H. endogène ; soit que ce même « *Stress* » *stimule un mécanisme extra-surrénal* susceptible de provoquer à lui seul la chute des éosinophiles.

C. — Preuves anatomo-pathologiques.

L'examen nécropsique montre l'atrophie de la cortico-surrénale. La *zone glomérulaire* présente une *infiltration sidérosique* coexistant avec la *sclérose.* On comprend fort bien qu'une glande présentant de telles altérations histologiques soit fonctionnellement insuffisante.

En somme, malgré les restrictions apportées quant à la valeur absolue des tests biologiques, *la coexistence des signes cliniques, de l'abaissement très marqué des 17-cétostéroïdes neutres urinaires, de la déficience des tests de Thorn, permet d'affirmer la défaillance surrénale dans les cirrhoses pigmentaires.*

III. — Tentative d'explication pathogénique

Nous allons d'abord passer rapidement en revue les autres manifestations du diabète bronzé rencontrées dans nos observations et tenter de les expliquer.

A. — Les autres atteintes de l'organisme.

La mélanodermie : Nous l'avons retrouvée dans nos quatre observations.

L'hémosidérine infiltre la peau comme les autres parties de l'économie, sa genèse intime demeurant mystérieuse.

L'excès de mélanine est plus difficile à interpréter ; pour Loeper (49), cette surcharge en pigment soufré s'explique par un *trouble des fonctions thio-pexiques et thio-oxydantes du foie et des surrénales.* La formation de mélanine se ferait à partir du noyau sulfo-aminé des hématies lysées.

La cirrhose : Elle est hypertrophique et bénigne dans les quatre cas. *Le mécanisme de la sidéro-sclérose du foie demeure obscur.* La sclérose favorise-t-elle la

surcharge pigmentaire ? Ou bien sclérose et sidérose vont-elles de pair et sont la conséquence du même agent causal [Fiessinger (24)] ? Est-ce enfin, comme le prétend de Gennes (28), une cirrhose d'origine endocrinienne ?

Le diabète : Il est de gravité moyenne dans les observations I et II, plus sévère dans l'observation III, bénin dans l'observation IV. L'étouffement et la disparition des cellules des îlots de Langerhans par *sidéro-sclérose* causent le déficit de l'organisme en insuline. C'est un diabète d'origine pancréatique.

L'insuffisance cardiaque : Elle entraîne la mort du malade dans l'observation III ; elle est de gravité moyenne et bien influencée par le traitement chez le malade n° 2 ; enfin, elle apparaît, malgré la thérapeutique, dans le cas n° 4.

Pour Bezançon, de Gennes (5) et leurs collaborateurs, elle provient des troubles endocriniens : c'est une « insuffisance purement fonctionnelle, *myocardie*, en relation avec une atteinte polyglandulaire ».

A l'opposé, l'Ecole lyonnaise [Bouchut, Lévrat, Froment (7)] met en cause l'infiltration *scléro-sidérosique* du muscle cardiaque qui déterminerait une *myocardite pigmentaire*. Broustet (12), dans une publication récente, admet la même pathogénie.

Nous conclurons dans le même sens en faisant cependant la réserve qu'un *trouble humoral* inconnu, peut-être d'origine hypoépinéphrétique, peut en outre intervenir.

L'hypothyroïdie entre peut-être en ligne de compte dans les troubles de la peau et du système pileux constatés dans les observations I et IV. La *sidéro-sclérose* du corps thyroïde explique aisément son insuffisance.

Des troubles génitaux fonctionnels existent dans les observations I et IV ; on n'a pu les faire préciser chez le malade n° 3.

Dans tous les cas, l'appareil génital était extérieurement normal. Il faut trouver la cause de l'insuffisance génitale dans l'involution des tubes séminifères, l'atrophie du tissu interstitiel, la *sidéro-sclérose*.

On peut admettre, en outre, une *participation surrénalienne* à l'impuissance.

B. — Insuffisance pluri-glandulaire et cirrhose pigmentaire.

Nous avons donc retrouvé chez tous nos malades les *déficiences polyendocriniennes* classiques. On sait qu'elles n'existent pas à titre de coïncidence, mais le rapport des troubles glandulaires avec la cirrhose bronzée demeure très discuté :

— De Gennes (28) et ses élèves admettent l'origine endocrinienne de certaines cirrhoses pigmentaires, sans préciser toutefois la glande atteinte en premier lieu. Ils s'appuient sur plusieurs cas où le déficit endocrinien a précédé nettement les autres manifestations de la maladie.

Germain et Gautron (31) concluent dans le même sens en 1939.

Taylor, Stéven et Reid (61) avaient déjà constaté, en 1931, chez le chat pancréatectomisé (le chat peut survivre sans insuline pendant des mois et des années), l'apparition d'une sidérose intense du foie et d'une atrophie testiculaire avec azoospermie.

— A l'opposé, Labbé, Boulin (42) et leurs collaborateurs pensent qu'une cause unique, encore inconnue, détermine tous les éléments du syndrome : « On comprendra aisément que le foie, le pancréas, les glandes endocrines puissent être simultanément atteints par le même agent, les analogies fonctionnelles entre ces différentes glandes étant évidentes. »

Aucune découverte décisive, aucune expérience irréfutable ne permettent encore de trancher le problème d'une manière absolue. Nous pensons cependant que la *deuxième hypothèse* est la plus vraisemblable.

En effet, malgré la précession fréquente des troubles endocriniens, malgré le bénéfice certain du traitement par la testostérone, la déficience glandulaire est parfois très minime.

D'autre part, on n'a pas pu mettre en évidence la précession constante du déficit d'une même glande : de Gennes (28) rapporte des faits où l'*appareil génital* semble touché en premier lieu ; le malade de Germain et Gautron (31) présente avant tout un *déficit thyro-*

génital ; Carnot et Caroli (13) signalent un cas de diabète bronzé avec acromégalie, où l'*hypophyse* pourrait avoir joué le premier rôle ; l'expérience de Taylor (61) met en cause l'endopancréas.

Il faudrait alors admettre qu'une altération de n'importe quelle glande endocrine peut provoquer une cirrhose pigmentaire. Cela semble peu vraisemblable. D'ailleurs, l'ablation du corps thyroïde ou de l'hypophyse, ou des surrénales, ou des glandes génitales, n'a jamais donné de diabète bronzé.

Enfin, l'anatomie pathologique montre l'unité indiscutable des lésions constatées : la sidéro-sclérose.

On pourrait donc admettre *qu'une cause unique* détermine les mêmes altérations histologiques des divers organes : *un trouble métabolique inconnu provoquerait la souffrance de tous les tissus, tissu hépatique et tissu sanguin en particulier, occasionnant la formation de la sclérose et le dépôt de pigment ferrique* provenant de l'hémolyse des globules rouges. Chaque viscère manifeste son insuffisance suivant ses fonctions physiologiques avec une intensité variable, et cela plus ou moins précocement.

IV. — Conséquences thérapeutiques

Dans l'état actuel de nos connaissances, il est impossible de fixer un *traitement curatif* pour cette maladie dont on ignore encore le mécanisme pathogénique.

Cependant, une *thérapeutique symptomatique,* orientée contre les diverses déficiences actuellement bien connues, permet dans certains cas de rendre aux malades atteints de cirrhose pigmentaire une vie pratiquement normale, pendant un certain temps.

La *déficience de l'endopancréas* est efficacement combattue par l'insulinothérapie.

L'*insuffisance cardiaque,* le plus souvent rebelle, est traitée par les moyens habituels.

De Gennes (30), dès 1944, a insisté sur les effets bénéfiques obtenus par l'*hormone mâle.* D'autres auteurs et nous-même l'avons imité.

Nous avons jugé utile, vu la constance du déficit

épinéphrétique, d'adjoindre à ce traitement des *extraits surrénaliens.*

Si l'évolution a été fatale dans l'observation III (sujet vu au stade terminal), si l'insuffisance cardiaque est apparue chez le malade IV malgré notre thérapeutique, nous avons cependant amélioré le cas n° II. Quant à notre premier sujet, entré mourant à l'hôpital, il continue à assurer son pénible travail de cultivateur.

Conclusions

I. — Nous avons rappelé rapidement les *signes classiques des cirrhoses pigmentaires :* cirrhose le plus souvent hypertrophique et bénigne ; diabète banal ; pigmentation plombée des téguments ; déficit fonctionnel pluri-glandulaire ; parfois insuffisance cardiaque grave.

Après un *essai de classification des diverses hormones du cortex surrénal,* nous avons étudié les *nouveaux tests biochimiques* du fonctionnement épinéphrétique :

— test de Robinson-Power et Képler ;

— dosage des 17-cétostéroïdes neutres urinaires ;

— tests de Thorn.

II. — Nous avons exposé *quatre cas cliniques de cirrhose pigmentaire* avérée, dans lesquels nous avons appliqué les deux dernières méthodes d'exploration de la fonction cortico-surrénalienne.

— Chaque fois, le dosage des 17-cétostéroïdes neutres urinaires a révélé des chiffres très abaissés.

— Les tests de Thorn ont été deux fois en faveur d'une insuffisance surrénale, une fois normaux.

III. — L'expérience nous a prouvé que le test de Thorn à l'A.C.T.H., à un degré moindre que celui à l'adrénaline cependant, peut être *infidèle.*

Nous pensons que le « stress », résultant des diverses manipulations techniques subies par le malade, peut provoquer une production endogène d'A.C.T.H. et, bien plus, solliciter un *mécanisme extra-surrénal* susceptible d'abaisser le taux des éosinophiles.

Le dosage des 17-cétostéroïdes urinaires peut donner des chiffres trop bas en cas de diurèse très diminuée.

Néanmoins, la coexistence chez un même malade de signes cliniques d'hypoépinéphrie, d'un abaissement marqué du taux des 17-cétostéroïdes urinaires, d'un test de THORN déficient, permet d'affirmer *l'insuffisance cortico-surrénale dans les cirrhoses pigmentaires.*

La sidéro-sclérose découverte à l'examen microscopique confirme encore ce fait, en même temps qu'elle en donne l'explication.

Quant au mécanisme pathogénique de l'affection, nous en restons réduit aux hypothèses ; à notre avis, un *trouble métabolique inconnu* détermine les divers symptômes par l'intermédiaire de la *sidéro-sclérose.*

La meilleure thérapeutique dans l'état actuel des connaissances demeure symptomatique : *essayer de suppléer aux diverses déficiences endocriniennes.* Ces malades doivent être traités, non seulement comme des diabétiques et des hépatiques, mais aussi comme des addisoniens.

Vu : *Le Président de Thèse :*
MOREL.

Vu : *Pour le Doyen, l'Assesseur :*
BRUSTIER.

Vu et permis d'imprimer :
Toulouse, le 23 juin 1951.

Le Recteur :
DOTTIN.

Bibliographie

1. Abaza (A.), Paraf (A.), Deschaliers et Grégoire (M.). — Cirrhose pigmentaire et lipomatose. *Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp. de Paris,* 10 mars 1950.
2. Achard et Leblanc. — Cirrhose bronzée. *Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp. de Paris,* 23 décembre 1921, p. 1689.
3. Althausen et Kerr. — Hemochromatose. *Endocrinology,* 1927, N° 11, p. 377, et *id.,* 1933, N° 17, p. 621.
4. Ballan (P.). — Des hormones cortico-surrénales et de leur dosage dans l'hypertension artérielle. *Thèse,* Bordeaux, 1951.
5. Bezançon (F.), de Gennes (L.), Delarue et Oumansky. — Cirrhose pigmentaire avec infantilisme, insuffisance cardiaque et aplasies endocriniennes multiples. *Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp. de Paris,* 10 juin 1932, p. 967.
6. Bohlke (E.). — Ein Beitrag zur differential diagnose und pathogenese der Hämochromatose. *Deutsche medizinische wochenschrift,* 1er décembre 1950, p. 1620-3.
7. Bouchut, Levrat, Froment et Loras. — Les complications cardiaques des cirrhoses pigmentaires. *Journal de Médecine de Lyon,* 5 octobre 1935.
8. Boulin (R.). — Le Diabète. *Paris. Expansion scientifique française,* 1947.
9. Boulin (R.). — Le Diabète bronzé. *Médecine,* janv. 1946, N° 1, p. 16-20.
10. Boulin (R.), Uhry (P.), Nepveux et Eliachard. — La réaction au bleu de Prusse chez les malades atteints de cirrhose bronzée. *Semaine des Hôp.,* 6 nov. 1950, N° 82, p. 4245.
11. Bricaire (H.). — Un nouveau test d'insuffisance surrénale : l'épreuve à l'hormone adréno-corticotrope. *Presse médicale,* 5 mars 1949, p. 200.

12. Broustet (P.). — Les cardiopathies pigmentaires au cours des cirrhoses bronzées. *Semaine des Hôpitaux*, 6 avril 1951, N° 26, p. 1139.

13. Carnot et Caroli. — Hyperpituitarisme, acromégalie et diabète bronzé. *Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 26 juin 1937.

14. Carrié (P.-A.) et Perrault (M.). — Cirrhose pigmentaire avec diabète précédée par de l'impuissance génitale post-ourlienne. *Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 13 octobre 1944, N° 25-40, p. 341.

15. Chiray (M.) et Debray (Ch.). — Contribution à l'étude de la cirrhose bronzée. *Semaine des Hôpitaux*, 28 février 1950, N° 16, p. 697.

16. Chiray (M.), Fiessinger (N.) et Roux. — La ponction-biopsie du foie. *Revue Médicale*, 1941, p. 785.

17. Claude et Sourdel. — Hemosidérose viscérale et insuffisance pluriglandulaire. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 3 juillet 1912.

18. Clerc (A.), Bascouret et André (R.). — Cirrhose pigmentaire avec atrophie testiculaire et insuffisance grave du cœur. *Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, juillet 1935, N° 24, p. 1228.

19. Dalton (A.-J.) et Selye (A.). — *Folia Hœmat.*, 1939, 62, 387.

20. Ernould (H.-J.). — Limite de la valeur du test de Thorn à l'A.C.T.H. *Annales de l'Endocrinologie*, 1950, Tome II, N° 3, p. 261.

21. Even (R.). — Les cirrhoses pigmentaires du foie. *Thèse*, Paris, 1932.

22. Feder (I.-A.), Gitman (L.), Hoffman (J.-B.). — Hemochromatosis. *Revue of Gastroenterology*, New-York, 11 nov. 1950, p. 1048-57.

23. Fiessinger (N.). — Physiopathologie des Syndromes endocriniens. Masson édit., 1933.

24. Fiessinger (N.) et Laurent. — Contribution à l'étude du diabète bronzé. *Annales de Médecine*, 15 août 1914, Tome II, p. 129.

25. Fournet. — Cirrhose pigmentaire et glandes vasculaires sanguines. *Thèse*, Paris, 1932.

26. Gennes (L. de), Bricaire (H.), Mathieu de Fossey (B.) et Deltour (G.). — Comparaison entre les tests d'A.C.T.H. et ceux de l'adrénaline dans l'exploration de la fonction surrénale. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 26 mai 1950, N° 18, p. 887.

27. Gennes (L. de), Delarue, de Véricourt. — Un nouveau cas de cirrhose pigmentaire avec infantilisme

et myocardie. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. de Paris,* 21 juin 1935, N° 22, p. 1088.

28. Gennes (L. de), Delarue, de Véricourt. — Le syndrome endocrino-hépato-cardiaque. *Presse Médicale,* 7 mars 1936, N° 20.

29. Gennes (L. de) et Germain (A.). — Sur deux nouveaux cas de cirrhose pigmentaire avec infantilisme et défaillance cardiaque (Syndrome endocrino-hépato-cardiaque). *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. de Paris,* 18 oct. 1940, p. 665.

30. Gennes (L. de), Mahoudeau (D.) et Bricaire (H.). — Cirrhose pigmentaire avec troubles endocriniens. Action de la testostérone. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. de Paris,* 6 oct. 1944, N° 25-40, p. 336.

31. Germain (A.) et Gautron (G.). — Cirrhose bronzée d'origine endocrinienne. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. de Paris,* 21 juin 1935, p. 1088.

32. Germain (A.) et Gautron (G.). — *Id.,* 17 mars 1939, N° 10, p. 489.

33. Gilbert, Castaigne et Lereboullet. — Diabète par hyperhépatie dans les cirrhoses pigmentaires. *S.B.,* 1900.

34. Gilbert et Grenet. — Cirrhose hypertrophique pigmentaire. *S.B.,* 1896.

35. Justin-Besançon (L.), Klotz (H.-P.), Barbier (P.) et Villiaumey. — L'effondrement des 17-cétostéroïdes urinaires et l'intérêt de l'implantation de testostérone dans la cirrhose bronzée. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. de Paris,* 17 mars 1950.

36. Keith et Mac Nair. — Hemochromatosis, diabetes mellitus primary carcinoma of the liver. *Canada M.A.J.,* 22, 528, 1930.

37. Kelsch et Kiener. — Les cirrhoses pigmentaires paludéennes. *Traité des maladies des Pays chauds,* Paris, 1889.

38. Krainin (P.) et Kahn (B. S.). — Hemochromatosis, report of a case in a negro ; discussion of iron metabolism. *Annals of Internal Medecine,* 2 août 1950, p. 453-62.

39. Labbé (M.) et Boulin. — Hirsutisme, diabète et mélanodermie. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris,* 11 juillet 1924.

40. Labbé (M.), Boulin, Azerad et Uhry. — Diabète bronzé avec infantilisme tardif. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. de Paris,* 27 mai 1931.

41. Labbé (M.), Boulin et Petresco. — Le diabète bronzé. *Annales de Médecine,* janvier 1935, N° 1, p. 5 à 40.

42. Labbé (M.), Boulin et Uhry. — Diabète bronzé avec infantilisme tardif. *Presse Médicale,* 1er avril 1936, N° 27.

43. Labbé (M.), Boulin, Uhry et Bour. — Diabète bronzé avec infantilisme et insuffisance cardiaque. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. de Paris,* 20 mars 1936, p. 515.

44. Labbé (M.), Boulin et Ullmann. — Diabète bronzé et insuffisance surrénale. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. de Paris,* 23 octobre 1936, p. 1347.

45. Laignel-Lavastine, Troisier et Boquien. — Association de la cirrhose du foie à une dépilation et à une insuffisance thyro-ovarienne. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. de Paris,* 25 mai 1931.

46. Lawrence (R. D.). — Haemochromatosis. *Proceedings of the Royal Society of Medecine,* London, 5 May 1950, p. 356-57.

47. Lesieur. — A propos d'un cas familial de cirrhose bronzée. *Arch. des Mal. de l'App. Digestif et des Mal. de la Nutrition,* sept.-oct. 1950.

48. Letulle. — Trois cas de cirrhose hypertrophique, pigmentaire, non diabétique. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. de Paris,* 1897.

49. Loeper, Decourt et Ollivier. — La mélanodermie surrénale et les variations du soufre sanguin. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. de Paris,* 19 février 1926.

50. Loeper, Garcin et Lesure. — Fonctions thio-pexique et thio-oxydante des surrénales. *S.B.,* 24 juillet 1926.

51. Long (C. N. H.) and Fry (E. G.). — Effect of epinephrin on Adrenal cholesterol and ascorbic Acid. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.,* 59, 67, 1945.

52. Marie (P.). — Sur un cas de diabète bronzé. *Semaine médicale,* 1895, N° 27.

53. Perrault (M.), Vignalou (J.) et Poinsard (G.). — Simplification de l'épreuve de Thorn par la substitution de l'adrénochrome à l'adrénaline, et Intérêt clinique général de l'épreuve de Thorn. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. de Paris,* 17 mars 1950.

54. Perrault (M.), Vignalou, Poinsard et Brieu. — L'exploration de la réactivité hypophyso-surrénale. *Semaine des Hôpitaux,* 28 février 1950, N° 16, p. 705.

55. Piéri (J.), Picard, Badetti et Codaccioni. — Cirrhose pigmentaire et péricardite avec syndrome poly-

endocrinien. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. de Paris,* 26 mai 1950, N° 18, p. 905.

56. Risolo (A.). — Su un caso di emochromatosi ad impronta familiale. *Rassegna Giuliana di Medicina,* 2 février 1950, p. 66-9.

57. Rogers (W. F. Jr). — Familial hemochromatosis with comments on adrenal function in hemochromatosis. *American Journal of medical Sciences,* 5 novembre 1950, p. 530-7.

58. Royer de Véricourt (E.). — Syndrome endocrino-hépato-myocardique. *Thèse,* Paris, 1935.

59. Sergent, Ribadeau-Dumas, Babonneix. — Insuffisance surrénale, in *Traité de pathologie médicale,* Maloine, 1921.

60. Sézary et Lévesque. — Maladie bronzée non addisonienne. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. de Paris,* 8 décembre 1922.

61. Taylor, Steven and Reid. — Hemochromatosis in a depancreatised cat. *Journal of pathology,* 1931, p. 793.

62. Thorn (G. W.), Forsham (P. H.), Prunty (G.) et Hills (G.). — Test for adrenal insufficiency. The reponse to pituitary adrenocorticotrophin hormone. *J.A.M.A.,* 17 juillet 1948, N° 12, p. 1005-1009.

63. Troisier. — Diabète sucré. *Soc. Anat.,* 1871.

64. Troisier. — Sur un cas de diabète bronzé. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. de Paris,* 1897.

65. Trousseau. — Diabète sucré. *Leçon de clinique médicale à l'Hôtel-Dieu,* 1863.

66. Villaret, Bith et Bernal. — Un nouveau type de syndrome pluri-glandulaire. *Revue mal. du foie,* 1931, N° 1.

67. Villaret, Justin-Besançon et Even. — Etude anatomo-clinique des cirrhoses pigmentaires du foie. *Presse Médicale,* 27 avril 1932, N° 34, p. 672.

68. Wood and Fitz-Hugh. — Hemochromatosis in a metal worker. *Arch. int. Med.,* 1929, N° 44, p. 882.

Table des Matières

Introduction 9
Historique 11
Notions générales cliniques et biologiques 14
Etude des observations 25
Interprétation des faits 42
Conclusions 51
Bibliographie 53

Cahors, Coueslant. — 81.920